

Katedra Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Medycyny Ratunkowej  
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
SPSK Nr 1 im. Prof. Stanisława Szyszko  
41-800 Zabrze  
ul. 3-go Maja 13-15  
tel./fax: +48 32 3701617  
e-mail: olaf@pro.onet.pl

*Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Przemysław Jałowiecki*

  
**PRODZIEKAN**  
Wydziału Nauk o Zdrowiu w Katowicach  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

*dr hab. n. med. Michał Holeccki*

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Wojciecha DROZDA  
pt. „Wpływ fentanylu podawanego podpajęczynówkowo podczas  
znieczulenia do cięcia cesarskiego na poziom wybranych  
wskaźników laktacji”**

Obecnie cięcie cesarskie jest jednym z najczęściej wykonywanych zabiegów chirurgicznych. Problem wpływu rodzaju i sposobu znieczulenia, jak również samej operacji cięcia cesarskiego na czas podjęcia karmienia piersią oraz laktację dyskutowany jest od wielu lat, jednak dokładne mechanizmy występujących w tym przypadku zjawisk i wzajemnych zależności nie zostały jednoznacznie wyjaśnione. Na laktację wpływa bowiem w tej sytuacji klinicznej szereg czynników, od zmian regulacji hormonalnej, reakcji odruchowych na różnorodne bodźce, stresu okołoporodowego, oddziaływanie środków farmakologicznych stosowanych w trakcie znieczulenia, po wpływ czynników psychologicznych.

Cięcie cesarskie może być wykonane zarówno w znieczuleniu ogólnym jak i regionalnym. Rodzaj znieczulenia nie pozostaje bez wpływu na karmienie piersią i jego jakość. Najistotniejszymi czynnikami jakie należy wziąć pod uwagę to rodzaj oraz dawki leków, które otrzymała matka, a pośrednio również dziecko oraz czas trwania separacji dziecka od matki w okresie pooperacyjnym. Anestezja ogólna wpływa zazwyczaj bardziej na matkę i noworodka, prowadząc do utrudnienia kontaktu z dzieckiem do czasu ustąpienia resztkowego działania środków znieczulenia ogólnego oraz upośledzenia mechanizmu ssania i reaktywności noworodka w bezpośrednim okresie po porodzie.

Wpływ analgezji regionalnej wydaje się w tym przypadku mniejszy, co pozostaje w związku z mniejszymi dawkami środków farmakologicznych mogących przechodzić

przez łożysko. Niemniej jednak spotkać się można z tezą, że cięcie cesarskie niezależnie od rodzaju znieczulenia (ogólne, przewodowe) wpływa negatywnie na odruch ssania oraz laktogenezę na wielu poziomach.

Znieczulenie podpajęczynówkowe uważane jest za szczególnie korzystne podczas operacji cięcia cesarskiego ze względu na szybki początek działania i silną blokadę sensoryczną oraz motoryczną. Jednocześnie ryzyko toksyczności środków znieczulających miejscowo oraz oddziaływania na płód jest minimalne z uwagi na stosowanie niewielkich dawek analgetyków miejscowych.

Problem oddziaływania procedur anestezyjologicznych na zaburzenia fizjologicznego procesu karmienia piersią dotyczy w ostatnich latach wciąż rosnącej grupy kobiet na całym świecie. Z kolei w piśmiennictwie niewiele jest doniesień dotyczących wpływu fentanylu podawanego podpajęczynówkowo jako adiuwant na czas podjęcia karmienia piersią oraz laktację. Dlatego też za wartościowe i oryginalne uważam podjęcie tego tematu przez Autora dysertacji.

Oceniana rozprawa prezentuje wyniki prospektywnych badań, na których przeprowadzenie uzyskana została zgoda Komisji Biotycznej przy Śląskim Uniwersytecie Medycznym w Katowicach.

Obejmujący 76 stron tekst, przedstawiający zagadnienia badane i analizowane przez lek. Wojciecha DROZDA został podzielony w sposób typowy dla prac biomedycznych na 10 zasadniczych części (wstęp, cele pracy, hipotezy badawcze, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz załączniki). Rozprawa została zaplanowana poprawnie, ma przejrzysty, logiczny układ, zachowane są właściwe proporcje poszczególnych części. Całość opracowania poprzedzają wykazy najczęściej używanych skrótów oraz tabel i rycin.

Rozdział WSTĘP, stosowny do celów pracy stanowi ciekawą część rozprawy i jest świadectwem rzetelnej wiedzy Autora i jego dobrego przygotowania do podjęcia badań. Doktorant w interesujący sposób, w oparciu o literaturę, prezentuje krótką historię operacji cesarskiego cięcia, a następnie szeroką analizę dotyczącą obecnego stanu porodów drogą cięcia cesarskiego na świecie. Podkreśla, że znaczenie cięcia

cesarskiego, a tym samym znieczulenia stosowanego w trakcie tej interwencji chirurgicznej, znacząco rośnie w ostatnich latach, szczególnie w krajach wysoko rozwiniętych, ze względu na stale rosnący odsetek porodów drogą operacyjną. Problem ten dotyczy również Polski, gdzie odnotowano, jak podaje Autor, wzrost odsetka cięć cesarskich z 16,1% w roku 2008 do 34,6% w roku 2013 i należy spodziewać się utrzymania owej tendencji w najbliższych latach. W kolejnych podrozdziałach WSTĘPU Autor prezentuje w przejrzysty sposób temat znieczulenia do cięcia cesarskiego oraz wpływu samej operacji oraz procedur anestetycznych na proces laktacji i karmienia piersią. Opierając się na danych z piśmiennictwa podkreśla, że niewątpliwym jest negatywny wpływ podawanych anestetyków na odruch ssania u noworodka oraz laktogenezę u matki na wielu poziomach tego fizjologicznego procesu. Zjawisko to dotyczy zarówno noworodków i kobiet rodzących siłami natury, korzystających z różnych form analgezji farmakologicznej, ale przede wszystkim matek i dzieci urodzonych drogą cięcia cesarskiego. Fakty te w oczywisty sposób mobilizują do poszukiwania dróg optymalnej analgezji zmniejszającej ten negatywny wpływ na fizjologię procesu laktacji i karmienia piersią po operacji. Kolejny podrozdział WSTĘPU prezentujący obecną wiedzę z piśmiennictwa na temat wpływu fentanylu na karmienie piersią noworodków w sposób przystępny wprowadza czytelnika rozprawy w założone cele i hipotezy badawcze.

CELE PRACY sformułowane zostały w czterech punktach, czemu odpowiadają logicznie zredagowane hipotezy badawcze. Szczególnie interesujący w mojej opinii jest cel trzeci badań, dotyczący określenia korelacji pomiędzy spadkiem ciśnienia tętniczego podczas znieczulenia i podawanymi w związku z tym lekami, a poziomem prolaktyny i kortyzolu, będącymi endokrynologicznymi wykładnikami reakcji stresowej i laktacji.

W rozdziale MATERIAŁ I METODY BADAŃ Autor przedstawia dokładnie sposób zbierania danych klinicznych według opracowanego protokołu. Grupę badaną stanowiło pierwotnie 113 pacjentek Oddziału Ginekologiczno-Położniczego z Pododdziałem Ginekologii Onkologicznej Szpitala Zakonu Bonifratrów w Katowicach, u których przeprowadzono planową operację cięcia cesarskiego. Ostatecznie, po uwzględnieniu zastosowanych kryteriów wyłączenia, analizie poddano wyniki badań 103 pacjentek w wieku od 17 do 40 lat, które przydzielono losowo do dwóch

homogennych grup. Grupa I objęła 46 kobiet rodzących drogą cięcia cesarskiego u których do znieczulenia podpajęczynówkowego zastosowano bupiwakainę w stężeniu 0,5%. Grupa II objęła 57 pacjentek u których dodatkowo w analgezji zastosowano 20 mikrogramów fentanylu.

Wszystkie pacjentki po przydzieleniu do jednej z dwóch badanych grup poddane zostały analgezji podpajęczynówkowej (bez użycia, bądź z dodatkiem fentanylu). Podczas znieczulenia monitorowano istotne parametry życiowe a przebieg anestezji, ocenę noworodków w skali Apgar oraz dane dotyczące natężenia bólu pooperacyjnego i stosowanej terapii dokumentowano. W pierwszej dobie po operacji o godzinie 6-tej rano pobierano krew na skrzep, a następnie oznaczano stężenia prolaktyny i kortyzolu metodą immunochemiluminescencyjną .

Obliczenia i analizy statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem programu Statistica (Dell Statistica, USA).

Rozdział WYNIKI liczy 22 strony, stanowiąc najbardziej obszerną część dysertacji. Opisuując uzyskane wyniki Doktorant przedstawił dane zamieszczając je zarówno w formie opisowej jak i graficznej, łącznie w 29 tabelach i rycinach. Zostały one przedstawione w kilku częściach. W pierwszej zamieszczono charakterystykę ogólną badanych grup, stwierdzając brak istotnych różnic statystycznych pomiędzy grupą I i II pod względem wieku, oceny noworodka w skali Apgar, masy i wzrostu rodzących, konieczności odśluzowania noworodka oraz wystąpienia nudności i wymiotów u pacjentek w trakcie i po znieczuleniu. W części drugiej zaprezentowano wyniki analizy badanych zależności pomiędzy podaniem opioidu a stężeniem prolaktyny i kortyzolu, koniecznością użycia efedryny oraz natężeniem bólu przed i po znieczuleniu. Uzyskane dane pozwoliły Autorowi na ustalenie związku pomiędzy podaniem opioidu a istotnym statystycznie wzrostem poziomu kortyzolu u badanych kobiet. Pozostałe z analizowanych parametrów nie różniły się istotnie w obydwu grupach. Kolejne testy statystyczne wykazały brak wpływu spadku ciśnienia tętniczego w trakcie analgezji na poziom prolaktyny i kortyzolu, ale obecną ujemną korelację pomiędzy dawką użytej w trakcie znieczulenia efedryny a stężeniem kortyzolu w surowicy.

W rozdziale DYSKUSJA Autor wykazuje umiejętność krytycznej analizy doniesień z piśmiennictwa. Przedstawia aktualny stan wiedzy na temat wpływu różnych

procedur anestezyjologicznych stosowanych w przebiegu zarówno porodów naturalnych, jak i cięć cesarskich, na procesy związane z laktacją i karmieniem piersią, ze szczególnym uwzględnieniem parametrów analizowanych w badaniach własnych. Przeprowadzona w tym rozdziale ocena ograniczeń mogących wpływać na wyniki własnej pracy badawczej świadczy o dojrzałości naukowej lek. Wojciecha DROZDA.

Rozprawę kończy 5 wniosków wynikających generalnie z uzyskanych wyników. Na podkreślenie zasługuje ograniczenie się w nich jedynie do faktów, bez stosowania ryzykownych uogólnień.

Piśmiennictwo, jakim w swoich rozważaniach posiłkuje się autor obejmuje 85 pozycji literaturowych, w większości z ostatnich lat. Kilka z nich, zapewne przez przeoczenie redakcyjne jest cytowanych, choć nie oznaczonych stosownym odnośnikiem w tekście pracy.

Pomimo pozytywnej oceny rozprawy jako całości, podczas jej lektury nasuwa się kilka uwag i pytań o charakterze szczegółowym:

- 1) Istnieją niezgodności pomiędzy opisem metodyki badania przedstawionym we wniosku do Komisji Bioetycznej (umieszczonym z części ZAŁĄCZNIKI), a tym opisanym w rozprawie. Na przykład we wniosku czytamy *„W pierwszej dobie po porodzie pacjentkom biorącym udział w badaniu zostanie dwukrotnie pobrana krew w celu oznaczenia laboratoryjnego stężenia prolaktyny w osoczu krwi – bezpośrednio przed podaniem Pani dziecka do karmienia oraz po 30 minutach.”* Z rozprawy wynika, że krew pobierano tylko raz.
- 2) Nasuwa się pytanie dlaczego pomimo, iż podczas znieczulenia i operacji monitorowano wartości skurczowego, rozkurczowego oraz średniego ciśnienia tętniczego w protokole badawczym odnotowywano a później analizowano tylko wartości ciśnienia skurczowego?
- 3) W pracy nie podano przy jakim poziomie VAS rozpoczynano uśmierzanie bólu pooperacyjnego.
- 4) Nie znalazłem informacji odnośnie stosowania, bądź nie premedykacji.
- 5) Warto wiedzieć skąd pochodzi cytowany w pracy algorytm *„W przypadku obniżenia ciśnienia skurczowego poniżej 85 mmHg lub obniżenia powyżej 50*

*mmHg od wartości wyjściowej podawano preparat Ephedrinum hydrochloricum w dawkach frakcjonowanych?* (przy czym dawek efedryny nie określono). Zwykle w pracach biomedycznych spadek ciśnienia tętniczego odnosi się do wartości ciśnienia średniego i definiuje procentowym spadkiem w odniesieniu do wartości wyjściowej.

- 6) Bardzo szczegółowy opis metod stosowanych analiz statystycznych stanowi zdecydowaną część rozdziału WYNIKI, co czyni tą część pracy bardzo trudną w odbiorze. Być może należało szczegółowe opisy metod statystycznych zawrzeć w osobnej części – aneksie.
- 7) Wyciąganie dość jednoznacznie brzmiących wniosków odnośnie zachowania się prolaktyny i kortyzolu w zależności od różnych zmiennych (spadek ciśnienia, podaż efedryny, zastosowanie fentanylu) wydaje się mieć ograniczone znaczenie przy braku oznaczenia wyjściowych wartości tych hormonów przed znieczuleniem i interwencją chirurgiczną, tak w całej populacji, jak i analizowanych grupach. Tak więc istotnym ograniczeniem przeprowadzonych badań wydaje się być jednokrotne oznaczenie stężenia hormonów (prolaktyna, kortyzol) w 15-22 godzin po znieczuleniu i wykonaniu cięcia cesarskiego.
- 8) Zwracają uwagę błędy redakcyjne (np. *„Stwierdzono, że podanie opioidu nie wpływa na podaż kortyzolu; zamiast „na podaż efedryny”*), literowe, stylistyczne (np. *„w materiale badanym nie występowały istotne różnice”* zamiast *„w badanej populacji nie występowały istotne różnice”*).
- 9) Nie istnieje Polskie Towarzystwo Leczenia Bólu, natomiast działa Polskie Towarzystwo Badania Bólu

Na zakończenie pragnę zaznaczyć, iż nieliczne, przedstawione uwagi nie wpływają na zasadnicze, merytoryczne walory ocenianej rozprawy. Uważam, że doktorant określił jasno zagadnienia naukowe stanowiące przedmiot przedstawionej do oceny rozprawy, rozwiązując w miarę poprawnie i samodzielnie założone cele. Wykazał się wiedzą teoretyczną, doświadczeniem klinicznym oraz umiejętnością realizacji opracowania naukowego. Reasumując, przedstawioną do oceny pracę oceniam

pozytywnie i uważam, że odpowiada ona ustawowym warunkom stawianym rozprawie na stopień doktora nauk medycznych.

**W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarza Wojciecha DROZDA do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

*Jałowicki*  
**Prof. dr hab. n. med. Przemysław Jałowicki**

Zabrze, 25 października 2017 r.